

## 腓ラ島腫瘍の臨床病理学的研究

著者	佐藤 秀樹
号	842
発行年	1974
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/19123">http://hdl.handle.net/10097/19123</a>

氏 名（本籍）	さ　　とう　　ひで　　き 佐　　藤　　秀　　樹
学 位 の 種 類	医　　学　　博　　士
学 位 記 番 号	医　　第　　8 4 2　　号
学位授与年月日	昭 和 4 9 年 2 月 2 0 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭和 4 2 年 3 月 2 0 日 新潟大学医学部医学科卒業
学位論文題目	脾ラ島腫瘍の臨床病理学的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 佐 藤 寿 雄 教授 笹 野 伸 昭

教授 山 形 敏 一

## 論文内容要旨

I 研究目的：ラ島腫瘍における臨床像と組織学的所見を詳細に観察すると共に、組織計測的方法を用いて機能と形態を対比検討しホルモン産生腫瘍における機能と形態との関連性を解明することを目的とする。

II 方法：(1), 機能検査；空腹時血糖，術前術後ブドウ糖負荷試験，術前術後トルブタマイド試験，グルカゴン試験，アルギニン試験，ロイシン試験，セクレチン試験，胃液検査を施行した。その他腫瘍のインスリン含有量の測定，診断面では選択的動脈撮影を施行した。(2), 組織学的検索；ヘマトキシリンエオジン重染色，弾力線維 Masson 染色，Mallory 染色，腫瘍の特殊染色法として Aldehyd-Fuchsin 染色，Aldehyd-Fuchsin トルイジン青染色，Hellestrom-Hellman 染色，Chromalaum-hematoxylin-phloxine 染色，Congo-red 染色を行なった。電子顕微鏡でも 7 例を観察した。(3), 組織計測的検索；HE 重染色，弾力線維 Masson 染色を行った 15 症例について Point counting Method, line sampling Method により腫瘍中細胞成分占拠率，腫瘍中血管腔占拠率，腫瘍周囲の血管分布密度，脾実質中の血管密度，また腫瘍外脾組織についてラ島分布密度，ラ島直径，細胞数を算出しさらに Mallory, Chromalaum-hematoxylin-phloxine 染色標本を用いてラ島内  $\alpha$ ,  $\beta$  細胞比を求めた。対照群として胃癌患者の脾合併切除例 15 例をえらび摘出脾尾部を同様の染色，検鏡測定を行い対比した。

III 研究結果：(1), 生化学的検査；空腹時血糖は 13 例に施行され 30~39mg/dl 7 例，40~49mg/dl 4 例，60~69mg/dl 2 例で術前ブドウ糖負荷試験低反応型 6 例，正常型 3 例，遅延型 4 例，術後ブドウ糖負荷試験は 10 例中 3 例正常，7 例遅延型，術前トルブタマイド試験陽性 6 例，陰性 6 例，術後は全例陰性，グルカゴン試験陽性 3 例，陰性 5 例，ロイシン試験陽性 3 例，陰性 1 例，50g GTT，1g トルブタマイド，30g アルギニン，1mg グルカゴン各刺激に対するインスリン反応は GTT で (卅) (IRI 100  $\mu$ u/ml 以上) はなく，(卅) (50~99  $\mu$ u/ml) 3 例，(+) (20~49  $\mu$ u/ml) 6 例，(-) (0~19  $\mu$ u/ml) なし，トルブタマイド (卅) 5 例，(卅) 1 例，(+) 2 例，(-) 1 例，アルギニン (卅) 2 例，(卅) 2 例，(+) 1 例，グルカゴン (卅) 1 例，(卅) 3 例，(+) 3 例であった。セクレチン試験は 8 例中 3 例に外分泌障害がみられ胃液検査は 10 例中 5 例が過酸であった。腫瘍内インスリン含有量は 9 例が測定され 5.7~18.6  $\mu$ g/g で平均 12.5  $\mu$ g/g，選択的動脈撮影は 17 例中 13 例に腫瘍陰影があった。(2), 病理形態学的検索；活動性腫瘍 11 例を細胞配列から分類して索状型 5 例，網状型 5 例，集塊型 1 例，その他 1 例で細胞の大きさから大型 3 例，中型 3 例，小型 5 例であった。特殊染色による染色態度は 10 中 Aldehyd-Fuchsin に染色されたもの (+) 3 例，一部染色されたもの (±) 5 例，染色されぬもの (-) 2 例，Aldehyd-Fuchsin トルイジン青で (±) 1 例，(-) 9

例, Chromalaum hematoxylin phloxin, (+) 3 例, (±) 4 例, (-) 3 例, Congo-red は (+) 6 例, (±) 3 例, (-) 1 例, Hellerstrom-Hellman (±) 2 例, (-) 8 例, Bodian (+) 1 例, (±) 2 例, (-) 6 例, 電顕は  $\beta$  顆粒の態度から Typical Type 4 例, Atypical Type 1 例, Mix 2 例であった。(3), 組織計測的検索; 腫瘍内細胞成分占拠率は 15 例に施行され  $29.9 \pm 6.7\% \sim 87.7 \pm 3\%$  の巾があり平均  $60.4 \pm 8\%$  で活動性非活動性ではそれぞれ  $55.6 \pm 6\%$  と  $72 \pm 10\%$ , 組織学的タイプでは索状型 54%, 腺房型 66% で大型細胞群 53%, 中型細胞群 31%, 小型細胞群 67%, 腫瘍内血管腔占拠率は 20% 以上 14 例中 3 例, 10~19% 4 例, 10% 以下 7 例, 腫瘍周囲微細血管分布密度と脾実質中の微細血管密度は 8 例に施行されそれぞれ平均 9.4 と 2.9 ( $P < 0.01$ ) である。腫瘍外脾組織中ラ島の分布は 13 例に施行され  $4.2 \pm 2.4 \sim 19.1 \pm 5.7$  の巾で平均  $10.5 \pm 3$  で対照群 15 例の平均  $7.2 \pm 2.1$  より多い。ラ島の大きさは  $79 \pm 17\mu \sim 114 \pm 29\mu$  の巾で平均  $94 \pm 55\mu$  で対照群平均  $110 \pm 35$  より小さい。ラ島の細胞数は  $20.4 \pm 9.4 \sim 64 \pm 16$  で平均  $39 \pm 12$  対照群平均  $37.1 \pm 17$  であった。ラ島の  $\alpha/\beta$  細胞比は  $3.5 \pm 0.6 \sim 11.4 \pm 3.2$  の巾で平均  $7.0 \pm 2.2$  で対照群  $4.1 \pm 1.7$  で対照群に比較して小型ラ島の増加と  $\beta$  細胞の増加がみられた。(4), 機能と形態との関連; a), 腫瘍内インスリン含有量と血糖値は平行関係になく, 空腹時血糖  $40\text{mg/dl}$  以下および以上をそれぞれ I 群および II 群として比較するとインスリン含有量と推定腫瘍成分量の積が 1209, 703 ( $P < 0.1$ ) であった。b), 術前ブドウ糖負荷試験でラ島分布密度と細胞数の積で低反応型は 227, 正常型 530 ( $P < 0.01$ ) で差がみられた。c), 術後ブドウ糖負荷試験で遅延型を示した 5 例と正常型を示した 2 例を比較してみるとラ島分布で 10 対 13.5, 大きさ  $90\mu$  と  $105\mu$ , 細胞数 35 と 52, 細胞数と分布の積 375 と 684 と有意の差があった。d), トルブタマイド試験で反応の強い順に A, B, C 群と分けてインスリン含有量と推定腫瘍細胞成分量の積, ラ島分布密度と細胞数の積について比較すると前者は  $A > B > C$  群, 後者は  $B > C > A$  群の順になりトルブタマイド反応は腫瘍内インスリン分泌促進に比べて腫瘍外ラ島のインスリン分泌への影響は少ない。

IV 結語: (1), ブドウ糖負荷, トルブタマイド, グルカゴン, アルギニン, ロイシン各試験における血糖値変動とインスリン反応の間には平行関係が存在せず, 活動性ラ島におけるインスリン分泌は正常ラ島の分泌と異なる。(2), 腫瘍細胞配列と機能との間に相関はないが, 腫瘍細胞の大きい順にインスリン作用が大であった。(3), 特殊染色に対する親和性は一定の傾向がみられなかった。(4), 電顕的には Typical Type が Atypical Type, Mix Type に比べておとなしい傾向がみられた。(5), 腫瘍内細胞占拠率, 血管腔占拠率と機能との相関はみられなかった。(6), 微細血管分布密度で腫瘍周囲が脾実質中より高かった。(7), 腫瘍外脾組織中のラ島は対照群に比較して小型でラ島分布密度が高くまた  $\beta/\alpha$  も高値を示しラ島腫瘍の腫瘍外脾組織への影響がみとめられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

従来ホルモン産生腫瘍では機能と形態との関連性について種々の見解が示されている。本研究では18例の膵ラ島腫瘍を組織学的に詳細に検討し、膵の形態と膵内分泌機能との関連について緻密な考察を加えているが、その検索にあたっては形態像の客観的評価法として組織計測的处理を行っている点が極めて独創的といえる。

本研究によって得られた成績を要約すると次の如くである。まず正常ラ島におけるインスリン分泌機序とラ島腫瘍のそれが同一様式であるか否かが問題であるが、まず各特殊染色を行ってみると親和性が多様で一定の傾向がなく、すべてのインスリノームが一樣な分泌様式を示すものではないことが推定された。またブドウ糖負荷、トルブタミド、グルカゴン、アルギニン、ロイシン各試験における血中インスリン反応をみると血糖値の変動と必ずしも平行関係にないことから、インスリノームでは正常ラ島と同様の分泌態度を示すものとは云いがたかった。さらにインスリノームで腫瘍を含めて膵尾側切除術を行なった9例中6例が糖負荷試験で遅延型を示したことから、インスリノームの膵では正常膵と比較して腫瘍外の膵組織のラ島の機能低下があることを推定し、組織計測方法により切除標本におけるラ島を形態学的に観察した。その結果によるとインスリノームではラ島の分布密度は対照群より高いが、ラ島の大きさは対照群より小さく、ラ島内細胞数には両者有意の差はなかった。つまり、インスリノームでは対照群に比較して小型のラ島が増加している傾向がみられた。さらに手術後の糖負荷試験を糖尿病型と正常型に分けてみると、糖尿病型を示すものでは正常型を示すものに比べてラ島分布密度が低く、ラ島の大きさも小さく、またラ島内細胞数も少ないとの結果を得ている。すなわち、インスリノームからインスリンが大量に放出されることにより正常ラ島の形態も大きな影響を受けているという結果である。そのほか、同じく組織計測的観察によると、腫瘍内細胞占拠率、腫瘍内血管腔占拠率は活動性の有無により有意の差はなかったが、微細血管分布密度をみると、膵実質内よりも腫瘍周辺部の密度が高いという結果を得ている。また組織学的にみた細胞配列の型式と機能の間には相関はなかったが、細胞の大きさからみると、大型、中型のものが小型のものより活動性が高かった。

以上の成績は膵ラ島腫瘍における形態と機能の関連性の有無を独自の方法によって観察したものであり、一般のホルモン産生腫瘍における形態と機能の関連を解明する際の有力な指針を示したものである。

よって本研究は医学博士の学位を授与するに値するものと認める。